

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

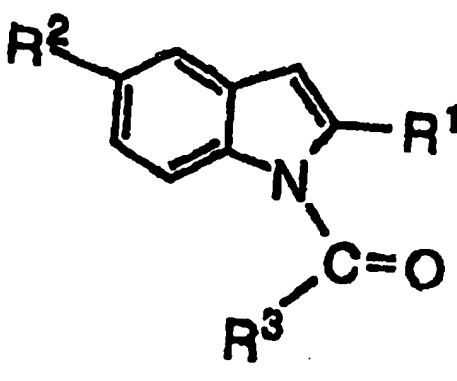
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

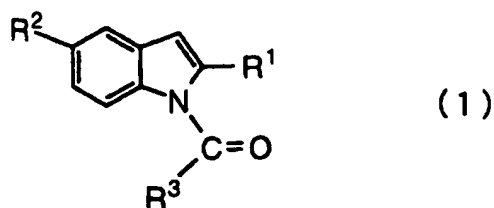
IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



<p>(51) 国際特許分類6 C07D 209/08, 209/12, 401/06, 405/06, 409/06, A61K 31/40, 31/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/30030</p> <p>(43) 国際公開日 1997年8月21日(21.08.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00366</p> <p>(22) 国際出願日 1997年2月13日(13.02.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/63665 1996年2月13日(13.02.96) JP 特願平8/212961 1996年7月9日(09.07.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松岡宏治(MATSUOKA, Hiroharu)[JP/JP] 丸山紀昭(MARUYAMA, Noriaki)[JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: INDOLE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 インドール誘導体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (1) or hydrates thereof, which have a COX-2 inhibitory effect and are useful as drugs such as an antiinflammatory agent, wherein R¹ represents linear or branched C₁₋₇ alkyl, etc.; R² represents methanesulfonyl, etc.; and R³ represents optically substituted phenyl, etc.</p>		

一般式 (1)



式中、 R^1 は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基など、 R^2 はメタンスルホニル基など、 R^3 は置換基を有していてもよいフェニル基などを表わす。

で示される化合物またはその水和物が開示され、この化合物は、COX-2阻害作用を有し、抗炎症剤等の医薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BB	バルバドス	GE	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GH	グアテマラ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	UA	ウクライナ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モリタニア	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KZ	カザフスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	米国
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

明 細

インドール誘導体

技術分野

本発明は、抗炎症作用等を示し、医薬として有用な新規インドール誘導体に関するものである。

背景技術

現在、抗炎症剤として広く用いられている薬剤の大部分は、プロスタグランジンE₂ (PGE₂) の生合成に関与するシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害を作用機序とする非ステロイド抗炎症剤 (NSAID) である。しかしながら、PGE₂ の合成活性は生体のあらゆる組織に存在して生体の恒常性を司っており、そこにNSAIDが投与されると様々な副作用が惹起される。たとえば、胃や腎臓においてはPGE₂ は、それらの臓器内の血流量を維持する作用があるが、NSAID投与により局所の血流量の維持が困難となり、胃障害や腎障害を引き起こす。

このような状況下において、COXのアイソザイムの存在が確認された。従来、認識されていたCOXと名称を区別するために、従来型をCOX-1、新たに発見されたアイソザイムをCOX-2と呼称することとなった。また、このCOX-2は、炎症時に誘導され、通常はほとんど発現しないことが明らかにされ、従来のNSAIDは両酵素を非特異的に阻害していたことも併せて明らかとなった。このことから、COX-2の阻害作用を有する化合物が、新たな抗炎症剤となりうる可能性が生じた。

現在、COX-1を阻害せず、COX-2のみを選択的に阻害するいくつかの化合物が知られている (炎症と免疫, 3 (1), 29-36, 1995, Bioorganic & Med. Chem. Lett. 5 (8), 867-87

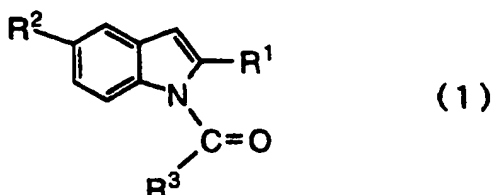
2, 1995等)。しかし、その作用はいずれも満足できるものではなく、より優れたCOX-2阻害作用を示す薬剤が求められている。

本発明の目的は、COX-2阻害活性等を有する、抗炎症剤等の医薬として有用なインドール誘導体を提供することである。

本発明者らは、COX-2を選択的あるいは非選択的に阻害し、インドメタシンをはじめとする既存のNSAIDと同等以上の抗炎症作用を有する化合物の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)で表されるインドール誘導体が、優れた抗炎症作用を有し、医薬として有用であることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成させた。

発明の開示

すなわち、本発明は、一般式(1)



式中、R¹は、水素原子、炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数4～6のシクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキル部分が炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基であるアルキルカルボニル基、アルケニル部分が炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基であるアルケニルカルボニル基、アルキニル部分が炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基であるアルキニルカルボニル基、あるいは、 $-(CH_2)_m-R^4$ を表わす、

ここで、mは0～3の整数を示し、R⁴は炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基で置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキ

ル基を表わす,

R^2 は $-SO_2-R^5$ を表わす。ここで R^5 は炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表わす,

R^3 は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基、または置換基を有していてもよい単環式ヘテロ環基を表わす,

で示される化合物またはその水和物を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

一般式(1)で示される化合物の定義において、 R^1 における炭素数1~7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基などが挙げられ、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基がさらに好ましい。

R^1 における炭素数2~7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、*i*-プロペニル基などが挙げられ、炭素数2~4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましく、アリル基、*i*-プロペニル基がさらに好ましい。

R^1 における炭素数2~7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、例えば、エチニル基などが挙げられ、炭素数2~4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

R^1 における炭素数4~6のシクロアルケニル基としては、例えば、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられ、シクロヘキセニル基が好ましい。

R^1 におけるアリール基は、炭素数が6~12の、単環式、多環式、縮合多環式の

ものであり、フェニル基、ビフェニル基などが挙げられ、フェニル基が好ましい。

R^1 におけるヘテロアリール基は、環構成原子として窒素原子などのヘテロ原子を1又は2個含有する、5または6員環のものであり、ピリジル基などが挙げられる。

R^1 におけるアルキル部分が炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基であるアルキルカルボニル基とは、前記の炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を有するすべてのアルキルカルボニル基を示し、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、2-メチルプロピオニル基などが挙げられ、アルキル部分が炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基であるアルキルカルボニル基が好ましい。

R^1 におけるアルケニル部分が炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基であるアルケニルカルボニル基とは、前記の炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基を有するすべてのアルケニルカルボニル基を示し、例えば、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、2, 4-ヘキサジエノイル基などが挙げられ、アルケニル部分が炭素数2～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基であるアルケニルカルボニル基が好ましい。

R^1 におけるアルキニル部分が炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基であるアルキニルカルボニル基とは、前記の炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を有するすべてのアルキニルカルボニル基を示し、例えば、プロピオロイル基などが挙げられ、アルキニル部分が炭素数2～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基であるアルキニルカルボニル基が好ましい。

R^4 における置換基である炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基とは、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基を示す。

R^4 における炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基で置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、メチルシクロプロピル基、エチルシクロプロピル基、シクロブチル基、シク

ロベンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、シクロプロピル基が好ましい。

R^1 における $-(CH_2)_m-R^4$ で表わされる基としては、例えば、シクロプロピル基、メチルシクロプロピル基、エチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、2-メチルシクロプロピルメチル基、2-メチルシクロプロピルエチル基、2-エチルシクロプロピルメチル基、2-エチルシクロプロピルエチル基、シクロブチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられ、シクロプロピルメチル基が好ましい。

R^1 としては、水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、アリル基、*i*-プロペニル基、シクロヘキセン-1-イル基、シクロプロピルメチル基およびフェニル基が好ましい。

R^2 における $-SO_2-R^5$ で表わされる基は、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、*n*-プロパンスルホニル基、*i*-プロパンスルホニル基を示し、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、*n*-プロパンスルホニル基が好ましく、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基がさらに好ましい。

R^3 における置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基、または置換基を有していてもよい単環式ヘテロ環基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1~4の直鎖または分枝鎖状の、アルキル基またはアルコキシ基、または $-S(O)_n-R^6$ （ここで、*n*は0~2の整数を示し、 R^6 は炭素数1~3の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示す。）、アミノ基、ニトロ基などが挙げられ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*t*-ブチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルチオ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、アミノ基、ニトロ基が好ましい。

R^3 における置換基を有していてもよいアリール基とは、同一または異なって、

前記の置換基で、モノ、ジ、トリ置換されていてもよい炭素数6～12のアリール基を示し、同一または異なって、前記の置換基で、モノ、ジ、トリ置換されていてもよいフェニル基が好ましく、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3,5-ジブロモフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、2,3,5-トリクロロフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基、2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2,4,6-トリメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メチルチオフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-メトキシ-3-フルオロフェニル基がさらに好ましい。

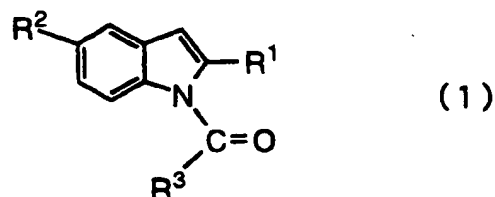
R³における炭素数3～6のシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基を示し、シクロヘキシル基が好ましい。

R³における単環式ヘテロ環基とは、同一または異なって、酸素原子、窒素原子、硫黄原子等のヘテロ原子1、2または3個を含む5～8員環の、脂肪族または芳香族炭化水素の、単環式ヘテロ環基を示し、例えば、ピリジル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、オキサゾリル基、トリアゾリル基、チオキサゾリル基、チエニル基などが挙げられ、同一または異なって、酸素原子、窒素原子、硫黄原子等のヘテロ原子1または2個を含む5、6員環の、脂肪族または芳香族炭化水素の、単環式ヘテロ環基が好ましく、ピリジル基、フリル基、チエニル基がさらに好ましい。

R³の置換基を有している単環式ヘテロ環基としては、5-ブロモ-2-フリル基、5-クロロ-2-チエニル基が好ましい。

R^3 としては、フェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3,5-ジブロモフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、2,3,5-トリクロロフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基、2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2,4,6-トリメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メチルチオフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-メトキシ-3-フルオロフェニル基、シクロヘキシル基、5-ブロモ-2-フリル基、5-クロロ-2-チエニル基が好ましい。

一般式 (1)



式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、前記と同じ意味を表わす、

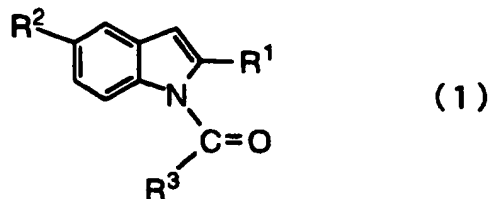
で示される化合物としては、2-エチル-1-(4-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニルインドール、1-(4-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、1-(4-ブロモベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、5-メタンスルホニル-1-(4-メチルベンゾイル)-2-n-プロピルインドール、5-メタンスルホニル-2-プロピル-1-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)インドール、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-メチルインドール、5-メタンスルホニル-1-(4-ニトロベンゾイル)-2-n-ブ

ロビルインドール、1-(4-ヨードベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(5-ブロモ-2-フロイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、5-メタンスルホニル-1-(4-メトキシベンゾイル)-2-n-プロビルインドール、1-(6-クロロニコチノイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(4-エチルベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(5-ブロモ-2-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、5-メタンスルホニル-1-(4-メチルチオベンゾイル)-2-n-プロビルインドール、1-(2,4,6-トリクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-ベンゾイル-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(4-イソプロビルベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-シクロヘキシルカルボニル-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(5-クロロ-2-テノイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(4-n-プロビルベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(3,5-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(3,4-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(3,5-ジブロモベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(2,3,5-トリクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(2,4,6-トリメチルベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロビルインドール、1-(2,6-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル

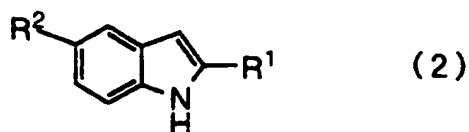
-2-n-プロピルインドール、1-(4-メトキシ-3-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、1-(4-ブロモベンゾイル)-5-メタンスルホニルインドール、2-n-ブチル-1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニルインドール、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-ペンチルインドール、1-(4-クロロベンゾイル)-2-n-ヘキシル-5-メタンスルホニルインドール、1-(4-クロロベンゾイル)-2-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルインドール、2-アリル-1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニルインドール、1-(4-クロロベンゾイル)-5-エタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、1-(4-クロロベンゾイル)-5-n-プロパンスルホニル-2-n-プロピルインドール、1-(4-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-(シクロヘキセン-1-イル)-インドール、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-フェニルインドール、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-イソプロベニルインドールが好ましく、1-(4-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、1-(4-ブロモベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドールがさらに好ましい。

本発明の化合物は、水和物として得ることもできる。

一般式 (1)



式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ、前記と同じ意味を表わす、
 で示される化合物は、一般式 (2)



式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ、前記と同じ意味を表わす、
で示される化合物に、一般式



式中、 R^3 は、前記と同じ意味を表わす、
で示されるカルボン酸の反応性誘導体を反応させることにより製造される。この
反応性誘導体としては、その酸無水物およびその酸塩化物が挙げられる。

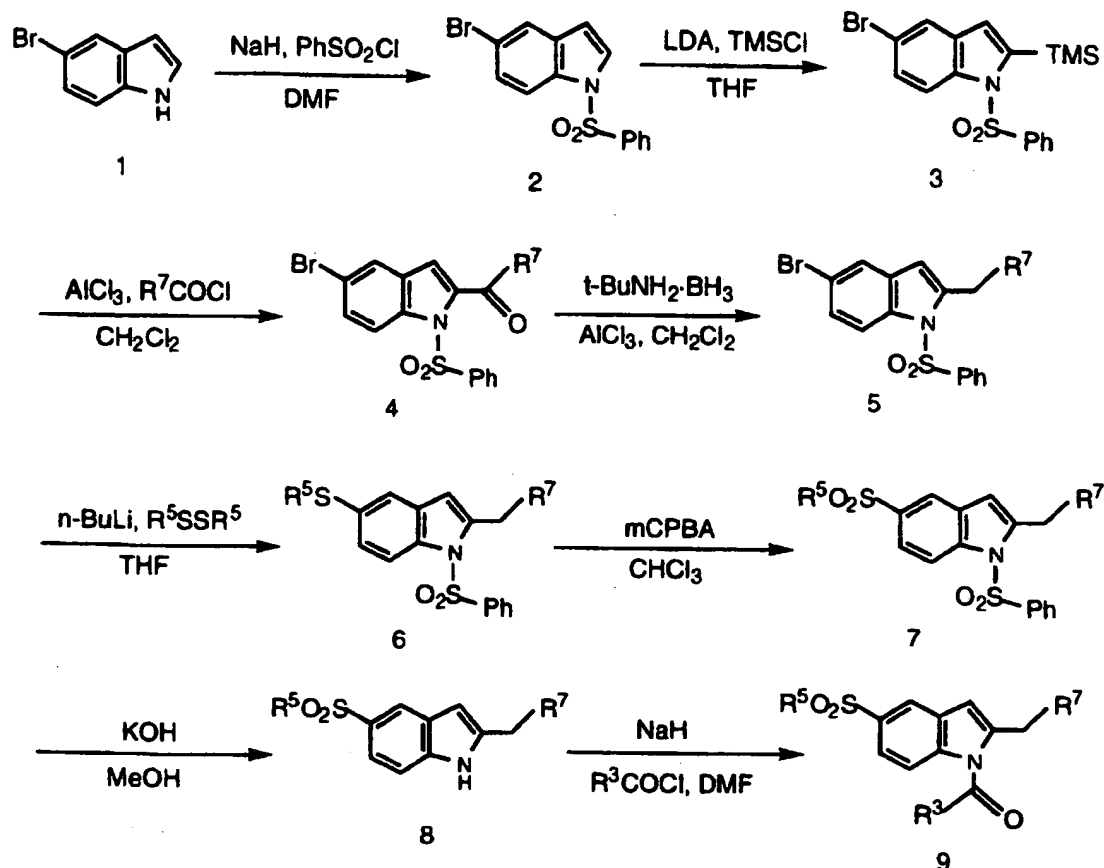
この反応は塩基存在下、アプロティック（非プロトン性）極性溶媒を用いて行
う。そのときの塩基は無機金属塩基、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリ
ウム、さらに好ましくは水素化ナトリウム、または有機塩基、好ましくはトリエ
チルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6-ジメチル-4-
アミノピリジンが用いられる。また、アプロティック極性溶媒としては、ジメチ
ルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン（TH
F）などが用いられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。反応温度
は、 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ の間が好ましく、特に好ましいのは $0 \sim 30^\circ\text{C}$ である。

また、この反応は、前記一般式（2）の化合物を塩基処理した後に、前記一般
式（3）のカルボン酸のクロリドもしくはカルボン酸無水物を反応させることに
より行う。用いる塩基は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメ
チルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリ
メチルシリルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどがあるが、好まし
くは、水素化ナトリウムを用いる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、エーテ
ル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトア
ミド、ジメチルスルホキシドなどがあるが、好ましくは、ジメチルホルムアミド
を用いる。反応温度は、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ で行うが、好ましくは $0 \sim 30^\circ\text{C}$ で行う。

前記一般式（2）で示される化合物は、それぞれ、以下に示した製造方法にし

たがって製造し、さらに、その化合物に、前記一般式(3)のカルボン酸の反応性誘導体を反応させて、一般式(1)で示される化合物を製造する。

本発明の化合物は、一例として以下のようにして製造することができる。



式中、 R^7 は水素原子または炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表わし、 R^3 および R^5 は、前記と同じ意味を表わす。

化合物1から化合物2への反応は塩基存在下、アプロティック極性溶媒を用いる。このときの塩基としては、無機金属塩基、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、さらに好ましくは水素化ナトリウム、または有機塩基、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチル-4-アミノピリジンが用いられる。アプロティック極性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランなどが用いられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。反応温度は、 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ の間が好ましく、特に、 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ が

好ましい。

化合物 2 から化合物 3 への反応はテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒に化合物 2 を溶解させ、その溶液を有機金属塩基、好ましくはリチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムヘキサメチルジシラザン、*n*-ブチルリチウム、さらに好ましくはリチウムジイソプロピルアミドの、テトラヒドロフランなどの溶液に加え、その後、トリメチルシリルクロライド (TMSCl) を滴下し行う。

化合物 3 から化合物 4 への反応は、アルキル部分が炭素数 1~6 の直鎖または分枝鎖状のアルキル基である、アルキルカルボン酸無水物もしくはアルキルカルボン酸塩化物の、ジクロロメタン、テトラクロロメタン、テトラクロロエタンなどの有機溶媒の溶液に、ルイス酸を加え、暫く攪拌した後に化合物 3 のジクロロメタン溶液を滴下して行う。ルイス酸は、一般的にフリーデルクラフツ反応に用いられる酸が用いられ、好ましくは、塩化アルミニウム、ポリリン酸、三フッ化ホウ素エーテル錯体、硫酸、五塩化アンチモン、三塩化鉄、四塩化錫、三塩化ガリウムが用いられ、さらに好ましくは、塩化アルミニウムが用いられる。反応温度は 0~80℃が好ましく、さらに好ましくは 0~40℃で行う。

化合物 4 から化合物 5 への反応は、*t*-ブチルアミンボラン錯体と塩化アルミニウムのジクロロメタンなどの溶液、もしくは水素化ホウ素ナトリウムとトリフルオロ酢酸のジクロロメタンなどの溶液に、化合物 4 のジクロロメタンなどの溶液を滴下し行う。このときの反応温度は、-20~40℃であり、好ましくは 20~30℃である。

化合物 5 から化合物 6 への反応は、化合物 5 のテトラヒドロフランもしくはエーテルなどの溶液に、有機金属塩基、好ましくは *n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、さらに好ましくは *n*-ブチルリチウムを、-100~-50℃、好ましくは -80~-70℃にて滴下して、暫く攪拌した後に、ジアルキルジスルフィド R^5SSR^5 (R^5 は、前記と同じ意味を表わす。)、例えば、ジメチルジス

ルフィドを滴下して行う。

化合物6から化合物7への反応は、化合物6のジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタンなどの有機溶媒の溶液、好ましくはクロロホルムの溶液にメタクロロ過安息香酸(mCPBA)を加え行う。もしくは、化合物6のアルコール、好ましくはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒の溶液中にオキソン(OXONE) (登録商標)の懸濁水を加えて行ってもよい。

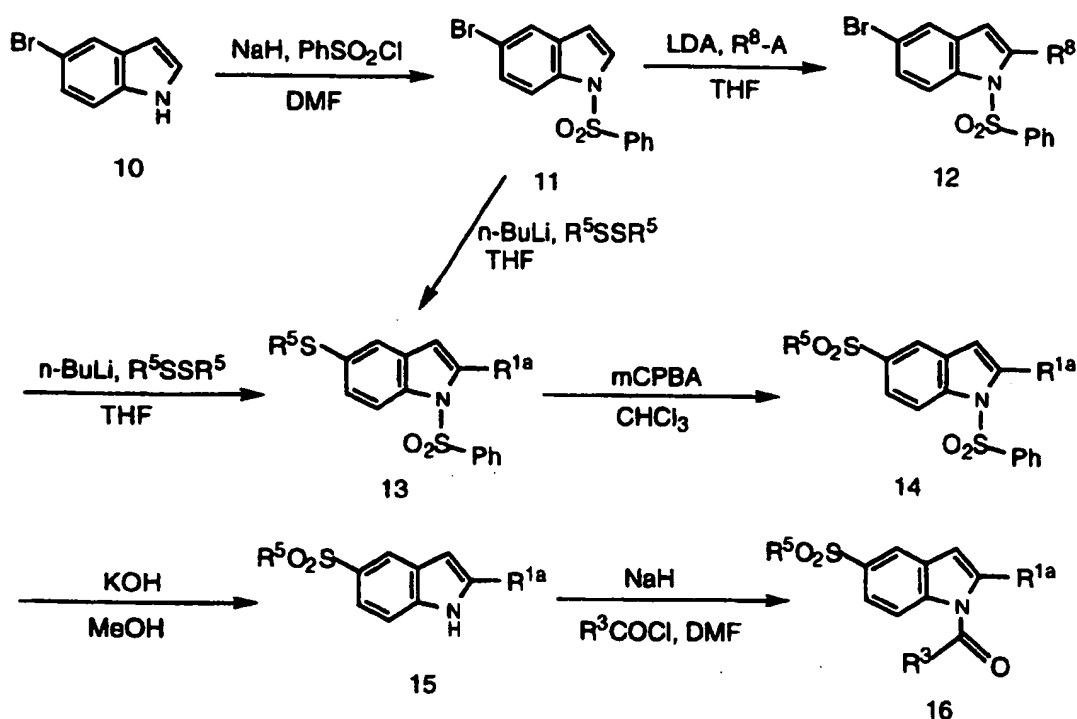
化合物7から化合物8への反応は、アルコール、好ましくはメタノール、エタノール、またはアプロティック極性溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランの極性溶媒と水との混合溶媒に、化合物7を溶解もしくは懸濁させ、その反応混合物に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機金属塩基を加えて行う。このときの反応温度は、0～150℃で、好ましくは80～100℃で行う。

化合物8から化合物9への反応は塩基存在下、アプロティック極性溶媒を用いて行う。そのときの塩基は無機金属塩基、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム、さらに好ましくは水素化ナトリウム、または有機塩基、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチル-4-アミノピリジンが用いられる。また、アプロティック極性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランなどが用いられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。反応温度は、-10～100℃の間が好ましく、特に好ましいのは、0～30℃である。

なお、一般式(1)におけるR'が、アルキル部分が炭素数1～7の直鎖または分枝鎖状のアルキル基であるアルキルカルボニル基、またはアルケニル部分が炭素数2～7の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基であるアルケニルカルボニル基、またはアルキニル部分が炭素数2～7の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基であるアルキニルカルボニル基である化合物は、例えば、化合物4を水素化金属、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムを用い選

元して、アルコール体とし、さらに α -ブチルジメチルシリルクロリド、メトキシメチルクロリドなどを用いて水酸基に保護基を導入し、最終段階で塩酸、希硫酸、酢酸、テトラブチルアンモニウムフロリドまたはフッ化水素-ピリジン錯体などの化合物により処理して保護基を除去した後に酸化することにより、製造することができる。この時の酸化剤としては、二酸化マンガ、ジメチルスルホキシド、オキザリルクロリド、ピリジニウムクロロクロリドなどが用いられる。

また、本発明の化合物は、一例として以下のようにして製造することもできる。



式中、 R^8 は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表わし、
 A は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表わし、 R^{1a} は
 水素原子、炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表わし、
 R^3 および R^5 は、前記と同じ意味を表わす。

化合物10から化合物11への反応は塩基存在下、アプロティック極性溶媒を用いて行う。この時の塩基としては、無機金属塩基、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、さらに好ましくは水

素化ナトリウム、または有機塩基、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6-ジメチル-4-アミノピリジンが用いられる。アプロティック極性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランなどが用いられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。反応温度は、 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間が好ましく、特に、 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

化合物11から化合物12への反応はテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなどの有機溶媒に化合物11を溶解させ、その溶液を有機金属塩基、好ましくはリチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザン、*n*-ブチルリチウム、さらに好ましくはリチウムジイソプロピルアミドの、テトラヒドロフランなどの溶液に加え、その後、炭素数1~7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルハライド： R^8-A （式中、 R^8 およびAは前記と同じ意味を表わす）、好ましくは炭素数1~4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルハライドを滴下し行う。

化合物12から化合物13への反応または化合物11から化合物13への反応は、化合物12または化合物11のテトラヒドロフランもしくはエーテルなどの溶液に、有機金属塩基、好ましくは*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、さらに好ましくは*n*-ブチルリチウムを、 $-100 \sim -50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80 \sim -70^{\circ}\text{C}$ にて滴下して、暫く攪拌した後に、ジアルキルジスルフィド： $\text{R}^5\text{S}\text{SR}^5$ （ R^5 は、前記と同じ意味を表わす。）、例えば、ジメチルジスルフィドを滴下して行う。

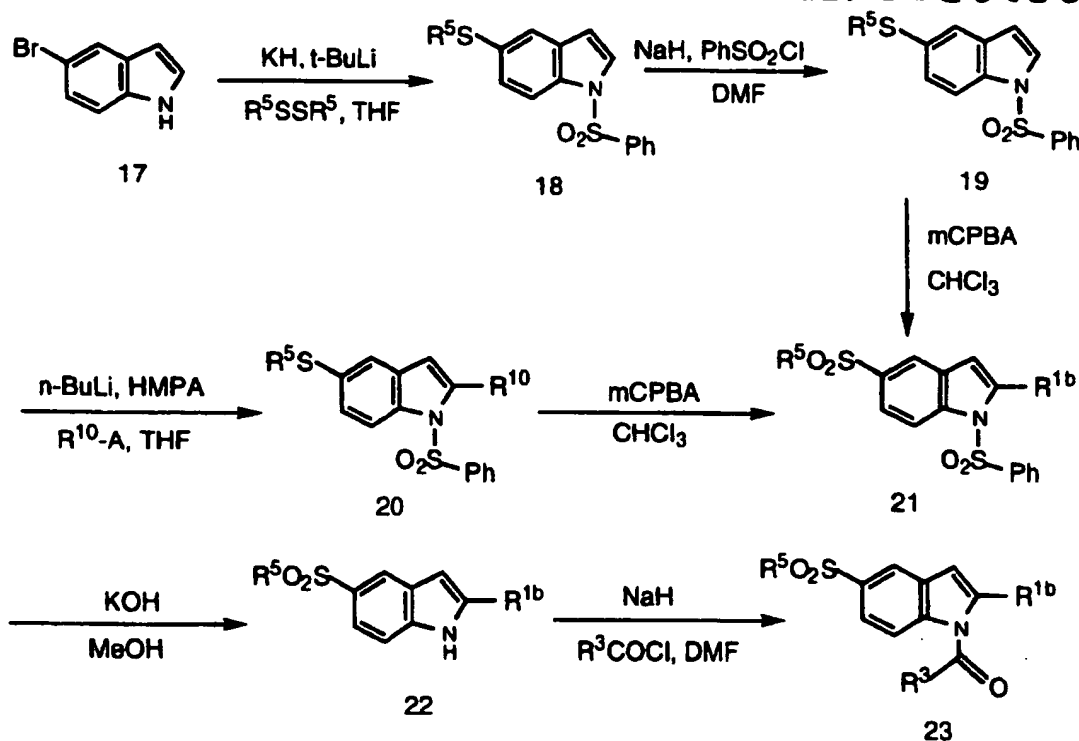
化合物13から化合物14への反応は、化合物13のジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタンなどの有機溶媒の溶液、好ましくはクロロホルムの溶液にメタクロロ過安息香酸を加え行う。もしくは、化合物13のアルコール、好ましくはメタノールと、テトラヒドロフランの混合溶媒の溶液中にオキシソンの懸濁水を加えて行ってもよい。

化合物14から化合物15への反応は、アルコール、好ましくはメタノール、

エタノール、またはアプロティック極性溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランの極性溶媒と水との混合溶媒に、化合物 14 を溶解もしくは懸濁させ、その反応混合物に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機金属塩基を加えて行う。このときの反応温度は、0～150℃、好ましくは80～100℃で行う。

化合物 15 から化合物 16 への反応は塩基存在下、アプロティック極性溶媒を用いて行う。そのときの塩基は無機金属塩基、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム、さらに好ましくは水素化ナトリウム、または有機塩基、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチル-4-アミノピリジンが用いられる。また、アプロティック極性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランなどが用いられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。反応温度は、-10～100℃の間が好ましく、特に好ましいのは、0～30℃である。

また、本発明の化合物は、一例として以下のようにして製造することもできる。



式中、 R^3 、 R^5 およびAは前記と同じ意味を表わし、 R^{10} は炭素数1～7の

直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基または $-(CH_2)_m-R^4$ を表わし、 R^4 は水素原子または炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基または $-(CH_2)_m-R^4$ を表わし、 m および R^4 は前記と同じ意味を表わす。

化合物17から18への反応は、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒に化合物17を溶解させ、その溶液中に無機塩基、好ましくは水素化カリウム、水素化ナトリウム、さらに好ましくは水素化カリウムを加え、 $-20\sim 0^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-10\sim 0^\circ\text{C}$ で暫く攪拌した後、有機金属塩基、好ましくは t -ブチルリチウム、 s -ブチルリチウム、 n -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、さらに好ましくは t -ブチルリチウムを好ましくは $-100\sim -50^\circ\text{C}$ 、さらに好ましくは $-80\sim -70^\circ\text{C}$ において滴下した後に、ジアルキルジスルフィド R^5SSR^5 （式中、 R^5 は、前記と同じ意味を表わす。）、例えば、ジメチルジスルフィドを滴下して行う。

化合物18から化合物19への反応は塩基存在下、アプロティック極性溶媒を用いて行う。この時の塩基としては、無機金属塩基、好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、さらに好ましくは水素化ナトリウム、または有機塩基、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ジメチル-4-アミノピリジンが用いられる。アプロティック極性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランなどが用いられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。反応温度は、 $-10\sim 100^\circ\text{C}$ が好ましく、特に、 $0\sim 30^\circ\text{C}$ が好ましい。

化合物19から化合物20への反応は、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなどの有機溶媒に化合物19を溶解させ、その溶液中に有

機金属塩基、好ましくはn-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザン、さらに好ましくはn-ブチルリチウムを加え、その後、ヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPA）、N, N, N, N-テトラメチルエチレンジアミン（TMEDA）もしくはヘキサメチルホスホラストリアミド（HMPT）、好ましくはHMPAを加え、さらにアルキル部分が炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基であるアルキルハライド、アルキル部分が炭素数3～6のシクロアルキル基であるアルキルハライド、シクロアルキル部分が炭素数3～6のシクロアルキル基であるシクロアルキルメチル基もしくはシクロアルキルエチル基であるアルキルハライド、またはアルケニル部分が炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニルハライドなどであるハロゲン化物： $R^{10}-A$ （式中、 R^{10} およびAは前記と同じ意味を表わす）を滴下して行う。

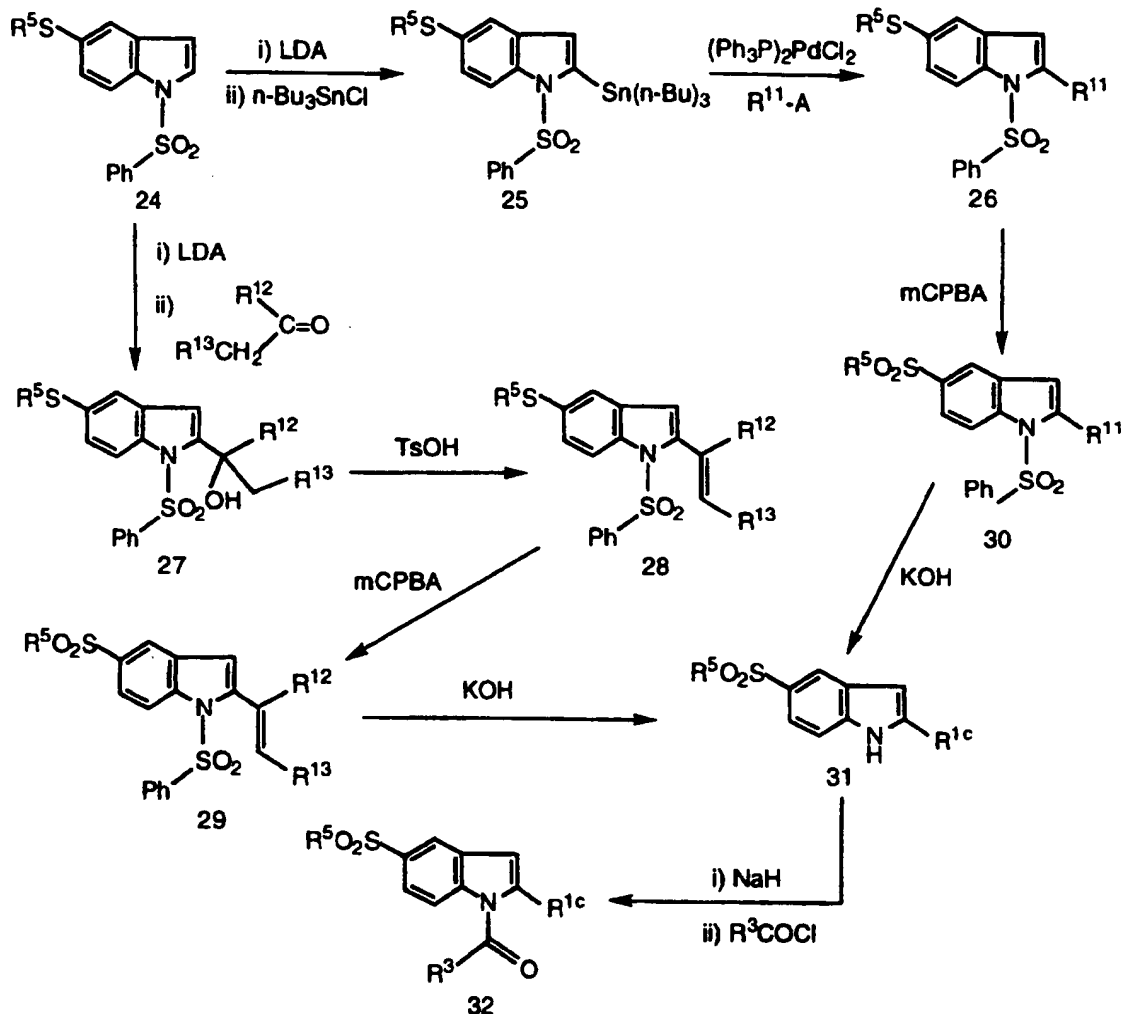
化合物20から化合物21への反応または化合物19から化合物21への反応は、化合物20または化合物19のジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタンの有機溶媒の溶液、好ましくはクロロホルムの溶液にメタクロロ過安息香酸を加える。もしくは、化合物20のアルコール、好ましくはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒の溶液中にオキシソンの懸濁液を加えて行ってもよい。

化合物21から化合物22への反応は、アルコール、好ましくはメタノール、エタノール、またはアプロティック極性溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの極性溶媒と水との混合溶媒に、化合物21を溶解もしくは懸濁させ、その反応混合物に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機金属塩基を加えて行う。この時の反応温度は、0～150℃、好ましくは80～100℃で行う。

化合物22から化合物23への反応は塩基存在下、アプロティック極性溶媒を用いて行う。そのときの塩基は無機金属塩基、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、さらに好ましくは水酸化ナトリウム、または有機塩基、好ましく

はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6-ジメチル-4-アミノピリジンが用いられる。また、アプロティック極性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランなどが用いられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。反応温度は、 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間が好ましく、特に好ましいのは、 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ である。

また、本発明の化合物は、一例として以下のように製造することもできる。



式中、 R^3 、 R^5 およびAは、前記と同じ意味を表わし、 R^{11} は、アリール基またはヘテロアリール基を表わし、 R^{12} は、メチル基、エチル基またはn-プロピル基を表わし、 R^{13} は、水素原子、メチル基またはエチル基を表わすか、あるいは、 R^{12} および R^{13} は、両者一緒に、 $-(CH_2)_n-$ 基を表わ

し、ここで、 n は、2～4の整数を表わし、 R^{1c} は、炭素数3～7の分枝鎖状のアルケニル基、炭素数4～6のシクロアルケニル基、アリール基またはヘテロアリール基を表わす。

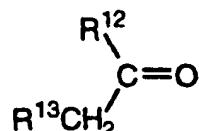
この製造方法により製造されるインドール誘導体化合物としては、 R^{12} が、メチル基、 R^{13} が、水素原子である化合物27、28および29、 R^{12} および R^{13} が一緒に、 $-(CH_2)_4-$ である化合物27、28および29、 R^{11} がフェニル基である化合物26および30を中間体とする、 R^{1c} が、それぞれ、イソプロベニル基、シクロヘキセン-1-イル基、フェニル基である化合物32などが挙げられる。

化合物24から化合物25への反応は、化合物24を塩基処理した後に、塩化錫を反応させることにより行う。塩化錫は、トリメチルチンクロリド、トリブチルチンクロリド、トリフェニルチンクロリドを用いるが、好ましくは、トリブチルチンクロリド($n-Bu_3SnCl$)を用いる。ここで用いる塩基は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどがあるが、好ましくは、リチウムジイソプロピルアミドを用いる。また、生成したカルバニオンの求核性を向上させるために、ヘキサメチルリン酸トリアミド、テトラメチルエチレンジアミン等を反応溶液に添加することもできる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどがあるが、好ましくは、テトラヒドロフランを用いる。反応温度は $-100 \sim 100^\circ C$ で行うが、好ましくは、 $-78 \sim 0^\circ C$ で行う。

化合物25から化合物26への反応は、化合物25にパラジウム試薬とアリールハライドまたはヘテロアリールハライド： $R^{11}-A$ （式中、 R^{11} および A は前記と同じ意味を表わす）を反応させることにより行う。用いるパラジウム試薬はテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビス（トリフェニルホスフィ

ン) パラジウムジクロリドなどがあるが、好ましくはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド $(Ph_3P)_2PdCl_2$ を用いる。反応溶媒は、好ましくは、メタノール、エタノールを用いる。反応温度は $0 \sim 100^\circ C$ で行うが、好ましくは、 $70 \sim 90^\circ C$ で行う。

化合物 24 から化合物 27 への反応は、化合物 24 を塩基処理した後に、下記一般式：



式中、 R^{12} および R^{13} は、前記と同じ意味を表わす、
で示されるケトンを反応させることにより行う。このケトンとしては、アセトン、シクロヘキサノンなどが挙げられる。ここで用いる塩基は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどがあるが、好ましくは、リチウムジイソプロピルアミドを用いる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどがあるが、好ましくは、テトラヒドロフランを用いる。反応温度は $0 \sim 100^\circ C$ で行うが、好ましくは $0 \sim 30^\circ C$ で行う。

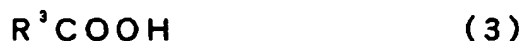
化合物 27 から化合物 28 への反応は、化合物 27 を酸処理することにより行う。用いる酸は、触媒量もしくは量論量のトルエンスルホン酸、硫酸、トリフルオル酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フッ化ホウ素エーテル錯体などがあるが、好ましくはトルエンスルホン酸を用いる。反応溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレンが用いられるが、好ましくはトルエンが用いられる。反応温度は、 $0 \sim 200^\circ C$ で行なわれるが、好ましくは用いる溶媒の沸点以上で行う。

化合物 28 から化合物 29 への反応または化合物 26 から化合物 30 への反応は、それぞれ、化合物 28 または化合物 26 を酸化することにより行う。用いる

酸化剤は、メタクロロ過安息 酸、過ヨウ素酸ナトリウムなどがあるが、好ましくはメタクロロ過安息香酸を用いる。反応温度は、 $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で行うが、好ましくは、 0°C で行う。反応溶媒は、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラクロロメタン、テトラヒドロフラン、水などを用いるが、好ましくはクロロホルムを用いる。または、化合物 28 または化合物 26 のアルコール、好ましくはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒の溶液中にオキシソンの懸濁水を加えて行ってもよい。

化合物 29 または化合物 30 から化合物 31 への反応は、化合物 29 または化合物 30 を塩基でそれぞれ加水分解することにより行う。用いる塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウムなどがあるが、好ましくは水酸化カリウムを用いる。反応温度は、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行うが、好ましくは、 $80 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行う。反応溶媒は、水、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン若しくはこれらの混合溶媒を用いるが、好ましくは、メタノールを用いる。

化合物 31 から化合物 32 への反応は、化合物 31 を塩基処理した後に、一般式 (3) :



式中、 R^3 は、前記したと同じ意味を表わす、

で示されるカルボン酸の反応性誘導体、例えば、カルボン酸クロライドまたはカルボン酸無水物を反応させることにより行う。用いる塩基は、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどがあるが、好ましくは、水素化ナトリウムを用いる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどがあるが、好ましくは、ジメチルホルムアミドを用いる。反応温度は、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行うが、好ましくは $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で行う。

また、前記で述べた化合物以外の本発明の化合物も、前記の製法と同様あるいは製造する目的化合物に応じて適宜一部変更した製法により、製造することができる。

また、本発明の化合物は、実施例に記載される具体的な製造法を応用して製造することもできる。

本発明の化合物は、シクロオキシゲナーゼ-2阻害作用を有し、抗炎症剤として有用である。本発明の化合物は、経口、静脈内注射、粘膜適用、経皮適用など経口または非経口で投与することができる。その場合の投与量は、1日当たり、経口では、3～150mg/kg、非経口では、1～50mg/kgである。

これらの化合物を医薬として投与する場合には、通常の製剤化技術を用いて製剤化することができ、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、座剤、クリーム剤、軟膏剤、水溶液、乳剤、油性剤または懸濁剤などの固体又は液体の形態として使用することができる。

さらに、この場合、製剤化において通常使用される添加成分である、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、保存剤、安定剤、浸透圧調節剤または基剤などを使用することができる。

これらの添加成分の例としては、グルコース、ラクトース、でん粉、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、流動パラフィン、ポリビニルアルコール、植物油、ポリアルキレングリコールなどをあげることができる。

また、その他の医薬成分を含むこともできる。

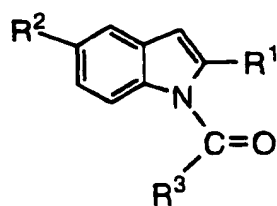
実施例

以下に、本発明の化合物の製造について実施例に基づき、さらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら制限されるものではない。

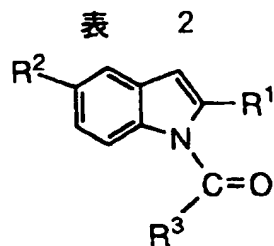
また、本発明化合物の有用性を示すために、本発明化合物の代表的化合物のCOX-2阻害作用に関する薬理試験結果を試験例に示す。

表1～3に実施例化合物の化学構造式を示す。

表 1

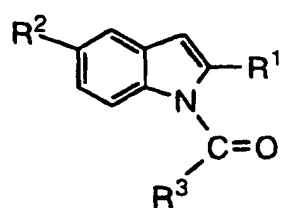


実施例 番号	R ¹	R ²	R ³
1	-Et	MeSO ₂ -	
2	-n-Pr	MeSO ₂ -	
3	-n-Pr	MeSO ₂ -	
4	-n-Pr	MeSO ₂ -	
5	-n-Pr	MeSO ₂ -	
6	-n-Pr	MeSO ₂ -	
7	-Me	MeSO ₂ -	
8	-n-Pr	MeSO ₂ -	
9	-n-Pr	MeSO ₂ -	
10	-n-Pr	MeSO ₂ -	
11	-n-Pr	MeSO ₂ -	
12	-n-Pr	MeSO ₂ -	
13	-n-Pr	MeSO ₂ -	
14	-n-Pr	MeSO ₂ -	
15	-n-Pr	MeSO ₂ -	
16	-n-Pr	MeSO ₂ -	



実施例 番号	R ¹	R ²	R ³
1 7	-n-Pr	MeSO ₂ -	
1 8	-n-Pr	MeSO ₂ -	
1 9	-n-Pr	MeSO ₂ -	
2 0	-n-Pr	MeSO ₂ -	
2 1	-n-Pr	MeSO ₂ -	
2 2	-n-Pr	MeSO ₂ -	
2 3	-n-Pr	MeSO ₂ -	
2 4	-n-Pr	MeSO ₂ -	
2 5	-n-Pr	MeSO ₂ -	
2 6	-n-Pr	MeSO ₂ -	
2 7	-n-Pr	MeSO ₂ -	
2 8	-n-Pr	MeSO ₂ -	

表 3



実施例 番号	R ¹	R ²	R ³
29	-n-Pr	MeSO ₂ -	
30	-n-Pr	MeSO ₂ -	
31	-n-Pr	MeSO ₂ -	
32	-H	MeSO ₂ -	
33	-n-C ₄ H ₉	MeSO ₂ -	
34	-n-C ₅ H ₁₁	MeSO ₂ -	
35	-n-C ₆ H ₁₃	MeSO ₂ -	
36		MeSO ₂ -	
37		MeSO ₂ -	
38	-n-Pr	EtSO ₂ -	
39	-n-Pr	n-PrSO ₂ -	
40		MeSO ₂ -	
41		MeSO ₂ -	
42		MeSO ₂ -	

参考例 1

1-(ベンゼンスルホニル)-2-エチル-5-メチルチオインドール

1-(ベンゼンスルホニル)-5-ブロモ-2-エチルインドール (810 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に、窒素気流下、 -78°C にて *n*-ブチルリチウム (1.65 M、*n*-ヘキサン溶液、1.75 ml) を滴下した。反応混合物を同温度にて15分間攪拌した後に、ジメチルジスルフィド (272 mg) を加え、さらに -78°C で2時間攪拌した。そこで、反応混合物を室温まで戻し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を1N-水酸化ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。ここで、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出溶媒として酢酸エチル：*n*-ヘキサン (1:8) を用いて目的物 (256 mg) を得た。

NMR (CDCl_3) δ 値: 1.30 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.47 (3H, s), 2.99 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.32 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=2.0\text{ Hz}$, 8.8 Hz), 7.28-7.56 (4H, m), 7.71 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

参考例 2

1-(ベンゼンスルホニル)-2-エチル-5-メタンスルホニルインドール

参考例1の化合物 (660 mg) のクロロホルム溶液 (3 ml) に、 0°C で70%メタクロロ過安息香酸 (89.5 mg) を加え、同温度にて1時間攪拌した。次に、反応混合物を飽和重曹水にあげ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。ここで、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出溶媒としてクロロホルム：メタノール (50:1) を用いて目的物を分離し、さらにアセトン/*n*-ヘキサンから再結晶し、目的物の結晶 (40.8 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 1.36 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.00–3.18 (2H, m), 3.08 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.40–7.90 (6H, m), 8.06 (1H, d, J=1.1 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.9 Hz)

参考例 3

2-エチル-5-メタンスルホニルインドール

参考例 2 の化合物 (48.0 mg) のメタノール溶液 (5 ml) に、1 N-水酸化カリウム水溶液 (650 μl) を加え、加熱環流を 2 時間行った。次に、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに懸濁し、水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーに付し、展開溶媒としてクロロホルム:メタノール (20:1) を用いて目的物 (27.7 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 1.36 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.07 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.9 Hz, 8.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.62 (1H, bs)

実施例 1

2-エチル-(4-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニルインドール

参考例 3 の化合物 (20.0 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) に、0℃にて 60% 水素化ナトリウム (5.4 mg) を加えた。反応混合物を同温度にて 15 分間攪拌した後に、4-フルオロベンゾイルクロリド (21.4 mg) を加え、さらに室温で 2 時間攪拌した。そこで、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、トルエンで抽出した。トルエン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。ここで、得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出溶媒としてクロロホルム:メタノール (100:1) を用いて目的物を分離し、さらにアセトン/n-ヘキ

サンから再結晶し、目的物の結晶 (18.1 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.29 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.85 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.06 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.3 (2H, m), 7.8 (2H, m), 8.14 (1H, s)

参考例 4

1-(ベンゼンスルホニル)-5-ブロモ-2-プロピオニルインドール

無水プロピオン酸 (957 mg) と塩化アルミニウム (1.96 g) の塩化メチレン懸濁液 (6 ml) を室温で15分間攪拌した。次に、1-(ベンゼンスルホニル)-5-ブロモ-2-トリメチルシリルインドール (1.0 g) の塩化メチレン溶液 (6 ml) を加え、さらに同温度にて1時間攪拌した。次に、反応混合物を氷水中にあげ、水酸化ナトリウムで塩基性とした後に、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出溶媒として酢酸エチル:n-ヘキサン (1:4) を用いて目的物 (780 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.25 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.98 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.31-7.66 (4H, m), 7.68 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.86-8.08 (3H, m)

参考例 5

1-(ベンゼンスルホニル)-5-ブロモ-2-n-プロピルインドール

t-ブチルアミン・ボラン (2.22 g) と塩化アルミニウム (3.40 g) の塩化メチレン懸濁液 (130 ml) に参考例 4 の化合物 (10.0 g) の塩化メチレン溶液 (130 ml) を加えた。反応混合物を1時間攪拌後、反応液中に氷を加え、水層を水酸化ナトリウムを用いて塩基性とした。次に、有機層を分離

し、水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出溶媒として塩化メチレン：n-ヘキサン（2：3）を用いて目的物（6.67g）を得た。

NMR (CDCl₃) δ値：1.02 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.77-1.91 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.33 (1H, s), 7.29-7.43 (4H, m), 7.5 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.9 Hz)

参考例6

1-(ベンゼンスルホニル)-5-メチルチオ-2-n-プロピルインドール

参考例5の化合物（1.30g）、ジメチルジスルフィド（295mg）とn-ブチルリチウム（1.65M、n-ヘキサン溶液、3.13ml）を用いて、参考例1と同様な方法で目的物（597mg）を得た。

NMR (CDCl₃) δ値：1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65-1.87 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.32 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.9 Hz), 7.31 (1H, s), 7.35-7.57 (3H, m), 7.71 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.9 Hz)

参考例7

1-(ベンゼンスルホニル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例6の化合物（528mg）、70%メタクロロ過安息香酸（754mg）を用いて、参考例2と同様な方法で目的物（392mg）を得た。

NMR (CDCl₃) δ値：1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.71-1.87 (2H, m), 2.99 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.01 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.20-7.63 (3H, m), 7.75

(2 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.81 (1 H, dd, $J=1.6, 8.8$ Hz), 8.05 (1 H, d, $J=1.6$ Hz), 8.35 (1 H, d, $J=8.8$ Hz)

参考例 8

5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例 7 の化合物 (27.0 mg) と 1 N 水酸化カリウム水溶液 (378 μ l) を用いて、参考例 3 と同様な方法で目的物 (16.0 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.96 (3 H, t, $J=7.4$ Hz), 1.60–1.80 (2 H, m), 2.69 (2 H, t, $J=7.3$ Hz), 3.00 (3 H, s), 6.30 (1 H, s), 7.33 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56 (1 H, dd, $J=1.8$ Hz, 8.4 Hz), 8.07 (1 H, s), 8.41 (1 H, bs)

実施例 2

1-(4-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例 8 の化合物 (14.0 mg)、4-フルオロベンゾイルクロリド (14.0 mg) と 60% 水素化ナトリウム (3.5 mg) を用いて、実施例 1 と同様な方法で目的物 (19.2 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.95 (3 H, t, $J=7.3$ Hz), 1.57–1.76 (2 H, m), 2.82 (2 H, t, $J=7.6$ Hz), 3.06 (3 H, s), 6.61 (1 H, s), 7.05 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.14–7.32 (2 H, m), 7.58 (1 H, dd, $J=1.6$ Hz, 8.6 Hz), 8.14 (1 H, d, $J=1.6$ Hz)

実施例 3

1-(4-ブロモベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(90.0mg)、4-ブロモベンゾイルクロリド(125mg)と60%水素化ナトリウム(22.8mg)を用いて、実施例1と同様な方法で目的物(110mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.95 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.55–1.75 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.05 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.48–7.78 (5H, m), 8.13 (1H, s)

実施例4

1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(90.0mg)、4-クロロベンゾイルクロリド(99.6mg)と60%水素化ナトリウム(22.8mg)を用いて、実施例1と同様な方法で目的物(115mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.95 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.55–1.78 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.06 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.8 Hz, 1.7 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.13 (1H, d, J=1.7 Hz)

実施例5

5-メタンスルホニル-1-(4-メチルベンゾイル)-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(90.0mg)、4-メチルベンゾイルクロリド(88.0mg)と60%水素化ナトリウム(22.8mg)を用いて、実施例1と同様な方法で目的物(126mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.91 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.56–

1. 78 (2H, m), 2. 48 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2. 83 (3H, s), 3. 05 (3H, s), 6. 59 (1H, s), 7. 04 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 32 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7. 55 (1H, dd, $J=1.7$ Hz, 8. 8 Hz), 7. 62 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8. 12 (1H, d, $J=1.7$ Hz)

実施例 6

5-メタンスルホニル-2-n-プロピル-1-(4-トリフルオロメチルベンゾイル) インドール

参考例 8 の化合物 (90. 0 mg)、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (119 mg) と 60% 水素化ナトリウム (22. 8 mg) を用いて、実施例 1 と同様な方法で目的物 (145 mg) を得た。

NMR (CDCl_3) δ 値: 0. 95 (3H, t, $J=7.4$), 1. 56-1. 80 (2H, m), 2. 79 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3. 06 (3H, s), 6. 63 (1H, s), 7. 03 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7. 59 (1H, dd, $J=1.7$ Hz, 8. 6 Hz), 7. 73-7. 96 (4H, m), 8. 14 (1H, d, $J=1.7$ Hz)

参考例 9

5-メタンスルホニル-2-メチルインドール

1-(ベンゼンスルホニル)-5-メタンスルホニル-2-メチルインドール (250 mg)、1N 水酸化カリウム水溶液 (1. 43 ml) を用いて参考例 3 と同様な方法で目的物 (138 mg) を得た。

NMR (CDCl_3) δ 値: 2. 50 (3H, s), 3. 07 (3H, s), 6. 37 (1H, s), 7. 40 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7. 67 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, 8. 4 Hz), 8. 14 (1H, s), 8. 19 (1H, bs)

実施例 7

1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-メチルインドール

参考例9の化合物(72.0mg)、4-クロロベンゾイルクロリド(90.3mg)と水素化ナトリウム(20.6mg)を用いて、実施例1と同様な方法で目的物(116mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 2.44 (3H, s), 3.07 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.6 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.12 (1H, d, J=1.6 Hz)

実施例8

5-メタンスルホニル-1-(4-ニトロベンゾイル)-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(200.0mg)、4-ニトロベンゾイルクロリド(312mg)と60%水素化ナトリウム(50.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(206mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.64-1.73 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.06 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.15 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.39 (2H, d, J=8.6 Hz)

実施例9

1-(4-ヨードベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(100.0mg)、4-ヨード安息香酸と塩化チオニルよ

り得られた4-ヨードベンゾイルクロリド (223mg) と60%水素化ナトリウム (25.0mg) を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物 (172mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.61–1.73 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.6Hz), 3.06 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=8.9Hz), 7.44 (2H, d, J=8.3Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.7Hz, 8.9Hz), 7.90 (2H, d, J=8.3Hz), 8.13 (1H, d, J=1.7Hz)

実施例10

1-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物 (100.0mg)、2,4-ジクロロベンゾイルクロリド (176mg) と60%水素化ナトリウム (25.0mg) を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物 (133mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.68–1.79 (2H, m), 2.64–2.73 (2H, m), 3.06 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.14–7.32 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.6Hz), 8.14 (1H, d, J=1.6Hz)

実施例11

1-(5-ブロモ-2-フロイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物 (80.0mg)、5-ブロモ-2-フランカルボン酸と塩化チオニルより得られた5-ブロモフロイルクロリド (360mg) と60%水素化ナトリウム (20.0mg) を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物

(112mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.66–1.79 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.08 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.23 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.9 Hz), 8.13 (1H, s)

実施例12

5-メタンスルホニル-1-(4-メトキシベンゾイル)-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(100.0mg)、4-メトキシベンゾイルクロライド(143mg)と60%水素化ナトリウム(25.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(70.0mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.66–1.78 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.09 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.16 (1H, s)

実施例13

1-(6-クロロニコチノイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(100.0mg)、6-クロロニコチン酸と塩化チオニルより得られた6-クロロニコチノイルクロリド(446mg)と60%水素化ナトリウム(50.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(108mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.64–1.77 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.07 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.7 Hz, 8.6 Hz), 8.01 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.69 (1H, d, J=2.6 Hz)

実施例 14

1-(4-エチルベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(100.0mg)、4-エチルベンゾイルクロリド(142mg)と60%水素化ナトリウム(25.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(132mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.60–1.75 (2H, m), 2.73–2.89 (4H, m), 3.06 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.7 Hz, 8.6 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J=1.7 Hz)

実施例 15

1-(5-ブロモ-2-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(100.0mg)、5-ブロモ-2-クロロベンゾイルクロリド(533mg)と60%水素化ナトリウム(25.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(180mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.66–

1. 78 (2H, m), 2. 72 (2H, m), 3. 06 (3H, s), 6. 59 (1H, s), 7. 21 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 37 (1H, d, J=9. 2 Hz), 7. 62-7. 69 (3H, m), 8. 09 (1H, s)

実施例 16

5-メタンスルホニル-1-(4-メチルチオベンゾイル)-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(80. 0mg)、4-メチルチオ安息香酸と塩化チオニルより得られた4-メチルチオベンゾイルクロリド(127mg)と60%水素化ナトリウム(20. 0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(129mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0. 95 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 59-1. 75 (2H, m), 2. 56 (3H, s), 2. 84 (2H, t, J=7. 6 Hz), 3. 06 (3H, s), 6. 59 (1H, s), 7. 07 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 31 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 56 (1H, dd, J=1. 7 Hz, 8. 6 Hz), 7. 64 (2H, d, J=8. 3 Hz), 8. 13 (1H, s)

実施例 17

1-(2, 4, 6-トリクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(100. 0mg)、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド(205mg)と60%水素化ナトリウム(25. 0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(101mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 1. 01 (3H, brs), 1. 77 (2H, brs), 3. 07 (5H, brs), 6. 53-8. 18 (6H, m)

実施例 18

1-ベンゾイル-5-メタンスルホニル-2-プロピルインドール

参考例8の化合物(80.0mg)、ベンゾイルクロリド(95.6mg)と60%水素化ナトリウム(20.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(52mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.64-1.77 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.3Hz), 3.06 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.9Hz), 7.46-7.73 (5H, m), 8.09-8.17 (2H, m)

実施例19

1-(4-イソプロピルベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(80.0mg)、4-イソプロピル安息香酸と塩化チオニルより得られた4-イソプロピルベンゾイルクロリド(124mg)と60%水素化ナトリウム(20.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(86mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.31 (6H, d, J=7.1Hz), 1.62-1.79 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.6Hz), 2.94-3.16 (4H, m), 6.59 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.8Hz), 7.37 (2H, d, J=8.3Hz), 7.52-7.58 (1H, m), 7.66 (2H, d, J=8.3Hz), 8.12-8.16 (1H, m)

実施例20

1-シクロヘキシルカルボニル-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(120.0mg)、シクロヘキシルカルボニルクロリド(148mg)と60%水素化ナトリウム(30.0mg)を用いて実施例1と

同様な操作を行い目的物 (109mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 1.04 (3H, t, J=7.3Hz), 1.19–2.08 (13H, m), 2.94 (2H, t, J=7.6Hz), 3.08 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.77–7.84 (2H, m), 8.10 (1H, s)

実施例 21

1-(5-クロロ-2-テノイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物 (100.0mg)、5-クロロ-2-チオフェンカルボン酸と塩化チオニルより得られた5-クロロテノイルクロリド (152mg) と60%水素化ナトリウム (25.0mg) を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物 (101mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 1.65–1.78 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=7.6Hz), 3.08 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=4.0Hz), 7.32 (1H, d, J=4.0Hz), 7.37 (1H, d, J=8.6Hz), 7.64 (1H, dd, J=1.7Hz, 8.6Hz), 8.14 (1H, d, J=1.7Hz)

実施例 22

1-(4-n-プロピルベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物 (100.0mg)、4-n-プロピル安息香酸と塩化チオニルより得られた4-n-プロピルベンゾイルクロリド (153mg) と60%水素化ナトリウム (25.0mg) を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物 (97mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.91–1.07 (6H, m), 1.60–1.7

9 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.82 (2H, d, J=7.4 Hz), 3.06 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.12 (1H, s)

実施例 23

1-(3,5-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(100.0mg)、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド(176mg)と60%水素化ナトリウム(25.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(118mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.61-1.77 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.07 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.57-7.68 (3H, m), 8.14 (1H, s)

実施例 24

1-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(100.0mg)、2,3-ジフルオロベンゾイルクロリド(148mg)と60%水素化ナトリウム(25.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(79mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.62-1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.07 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.27-7.55 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=8.6 Hz),

8. 11 (1H, s)

実施例 25

1-(3, 4-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロ ピルインドール

参考例 8 の化合物 (100.0 mg)、3, 4-ジクロロベンゾイルクロリド (176 mg) と 60% 水素化ナトリウム (25.0 mg) を用いて実施例 1 と同様な操作を行い目的物 (161 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.63-1.77 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.07 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.50-7.63 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.14 (1H, d, J=1.7 Hz)

実施例 26

1-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル -2-n-プロピルインドール

参考例 8 の化合物 (100.0 mg)、2-クロロ-4, 5-ジフルオロ安息香酸と塩化チオニルより得られた 2-クロロ-4, 5-ジフルオロベンゾイルクロリド (177 mg) と 60% 水素化ナトリウム (25.0 mg) を用いて実施例 1 と同様な操作を行い目的物 (163 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.68-1.79 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.07 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.33-7.48 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J=1.7 Hz, 8.9 Hz), 8.10 (1H, d, J=1.7 Hz)

実施例 27

1-(3, 5-ジブロモベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロ

ビルインドール

参考例 8 の化合物 (100.0 mg)、3, 5-ジブロモ安息 酸と塩化チオニルより得られた 3, 5-ジブロモベンゾイルクロリド (250 mg) と 60% 水素化ナトリウム (25.0 mg) を用いて実施例 1 と同様な操作を行い目的物 (168 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.62-1.77 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.07 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J=1.7 Hz, 8.9 Hz), 7.77 (2H, d, J=1.7 Hz), 7.98 (1H, dd, J=1.7 Hz, 1.7 Hz), 8.14 (1H, d, J=1.7 Hz)

実施例 28

1-(2, 3, 5-トリクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例 8 の化合物 (100.0 mg)、2, 3, 5-トリクロロベンゾイルクロリド (205 mg) と 60% 水素化ナトリウム (25.0 mg) を用いて実施例 1 と同様な操作を行い目的物 (180 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.69-1.79 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.07 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.67 (1H, dd, J=1.7 Hz, 8.9 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.10 (1H, d, J=1.7 Hz)

実施例 29

1-(2, 4, 6-トリメチルベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(100.0mg)、2, 4, 6-トリメチル安息香酸と塩化チオニルより得られた2, 4, 6-トリメチルベンゾイルクロリド(153mg)と60%水素化ナトリウム(25.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(131mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 1.68-1.82 (2H, m), 2.10 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.83 (2H, brs), 3.04 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.88 (1H, brs), 6.96 (2H, s), 7.52 (1H, d, J=8.9Hz), 8.06 (1H, d, J=1.7Hz)

実施例30

1-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8の化合物(100.0mg)、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド(176mg)と60%水素化ナトリウム(25.0mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(172mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.69-1.20 (3H, m), 1.65-1.95 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.21 (2H, brs), 6.61-8.88 (7H, m)

実施例31

1-(4-メトキシ-3-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例8で得られた化合物(400mg)のジメチルホルムアミド溶液(17ml)に0℃にて水素化ナトリウム(102mg)を加え、15分後に、4-メトキシ-3-フルオロベンゾイルクロリド(438mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、トルエンで抽出し、炭酸水素ナトリウム、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮し

た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）を用い、分離し無色アモルファスの目的物（499mg, 79%）を得た。

NMR (CDCl₃) δ値：0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.5–1.8 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.7Hz), 3.07 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.0–7.2 (2H, m), 7.4–7.7 (3H, m), 8.14 (1H, d, J=1.9Hz)

参考例10

1-(ベンゼンスルホニル)-5-メチルチオインドール

5-メチルチオインドール（4.10g）のジメチルホルムアミド溶液（50ml）中に氷冷下にて60%水素化ナトリウム（1.51g）を加えた。反応混合物を同温度にて15分間攪拌した後に、ベンゼンスルホニルクロリド（6.6g）を加え、室温にて、1時間攪拌した。次に、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液中にかけ、トルエンで抽出した。トルエン層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。ここで、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出溶媒としてクロロホルム–n-ヘキサン（1：2）を用いて目的物（6.30g）を得た。

NMR (CDCl₃) δ値：2.49 (3H, s), 6.59 (1H, d, J=3.5Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.6Hz), 7.35–7.60 (5H, m), 7.28–7.60 (4H, m), 7.86 (2H, d, J=7.6Hz), 7.91 (1H, d, J=8.6Hz)

参考例11

1-(ベンゼンスルホニル)-5-メタンスルホニルインドール

参考例10の化合物（300mg）、70%メタクロロ過安息香酸（48.8mg）を用いて参考例2と同様な操作を行い目的物（296mg）を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 3.06 (3H, s), 6.80 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.43–7.67 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.82–7.98 (3H, m), 8.13–8.25 (2H, m)

参考例 12

5-メタンスルホニルインドール

参考例 11 の化合物 (140 mg) と 1 規定水酸化カリウム水溶液 (828 μl) を用いて参考例 3 と同様な操作を行い目的物 (72.0 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 3.09 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.33–7.43 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.6 Hz), 8.30 (1H, s), 8.60 (1H, bs)

実施例 32

1-(4-ブロモベンゾイル)-5-メタンスルホニルインドール

参考例 12 の化合物 (69.0 mg)、4-ブロモベンゾイルクロリド (116 mg) と 60% 水素化ナトリウム (71.4 mg) を用いて実施例 1 と同様な操作を行い目的物 (71.4 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 3.11 (3H, s), 6.77 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.7 Hz, 8.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.6 Hz)

参考例 13

1-(ベンゼンスルホニル)-2-n-ブチル-5-メチルチオインドール

参考例 10 の化合物 (50.0 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1 ml) に、窒素気流下、-78℃にてn-ブチルリチウム (1.60 M、n-ヘキサン

溶液、1.75 ml)を滴下した。反応混合物を同温度にて15分間攪拌した後、ヘキサメチル燐酸トリアミド(59.1 mg)を加え、さらに15分間攪拌した。次に、ヨウ化 n -ブチル(36.4 mg)を加え、 -78°C で2時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液中にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。ここで、得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーに付し、展開溶媒として酢酸エチル- n -ヘキサン(1:4)を用いて目的物(40.5 mg)を得た。

NMR (CDCl_3) δ 値: 0.95 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.30-1.52 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.32 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 8.6 Hz), 7.31 (1H, s), 7.32-7.58 (3H, m), 7.71 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)

参考例 14

1-(ベンゼンスルホニル)-2- n -ブチル-5-メタンスルホニルインドール

参考例13の化合物(39.0 mg)、70%メタクロロ過安息香酸(56.0 mg)を用いて参考例2と同様な操作を行い目的物(34.3 mg)を得た。

NMR (CDCl_3) δ 値: 0.96 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.34-1.54 (2H, m), 1.63-1.80 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.08 (3H, s), 6.50 (1H, s), 7.37-7.67 (3H, m), 7.75 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

参考例 15

2-n-ブチル-5-メタンスルホニルインドール

参考例14の化合物(33.0mg)と1規定水酸化カリウム水溶液(126 μ l)を用いて参考例3と同様な操作を行い目的物(18.8mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.96 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.32-1.52 (2H, m), 1.65-1.82 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.07 (3H, s), 6.37 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.35 (1H, bs)

実施例33

2-n-ブチル-1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニルインドール

参考例15の化合物(16.0mg)、4-クロロベンゾイルクロリド(16.7mg)と60%水素化ナトリウム(3.8mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(18.8mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.23-1.47 (2H, m), 1.53-1.73 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.06 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.9 Hz, 8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.13 (1H, d, J=1.9 Hz)

参考例16

1-(ベンゼンスルホニル)-5-メチルチオ-2-n-ペンチルインドール

参考例10の化合物(300mg)、ヨウ化-n-ペンチル(293mg)、n-ブチルリチウム(1.56M、n-ヘキサン溶液、949 μ l)、ヘキサメチル燐酸トリアミド(355mg)を用いて参考例13と同様な操作を行い目的物(250mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.83–1.00 (3H, m), 1.25–1.50 (4H, m), 1.63–1.83 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=7.2 Hz), 6.32 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.33 (3H, m), 7.67–7.78 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=8.8 Hz)

参考例 17

1-(ベンゼンスルホニル)-5-メタンスルホニル-2-n-ペンチルインドール

参考例 16 の化合物 (220 mg)、70%メタクロロ過安息香酸 (271 mg) を用いて参考例 2 と同様な操作を行い目的物 (214 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.83–1.03 (3H, m), 1.23–1.54 (4H, m), 1.63–1.87 (2H, m), 3.00 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.08 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.36–7.65 (3H, m), 7.68–7.88 (3H, m), 8.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8 Hz)

参考例 18

5-メタンスルホニル-2-n-ペンチルインドール

参考例 17 の化合物 (200 mg) と 1 規定水酸化カリウム水溶液 (740 μl) を用いて参考例 3 と同様な操作を行い目的物 (123 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.82–1.02 (3H, m), 1.27–1.47 (4H, m), 1.66–1.83 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.07 (3H, s), 6.38 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.6 Hz), 8.15 (1H, s), 8.24 (1H, bs)

実施例 34

1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-ペンチルイン
ドール

参考例18の化合物(100mg)、4-クロロベンゾイルクロリド(99.1mg)と60%水素化ナトリウム(22.6mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(126mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.78-0.99 (3H, m), 1.19-1.46 (4H, m), 1.50-1.80 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.06 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.13 (1H, d, J=1.6 Hz).

参考例19

1-(ベンゼンスルホニル)-2-n-ヘキシル-5-メチルチオインドール

参考例10の化合物(300mg)、ヨウ化-n-ヘキシル(314mg)、n-ブチルリチウム(1.56M、n-ヘキサン溶液、949μl)、ヘキサメチル燐酸トリアミド(355mg)を用いて参考例13と同様な操作を行い目的物(296mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.80-1.00 (3H, m), 1.18-1.48 (6H, m), 1.62-1.80 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.32 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.9 Hz), 7.32 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.35-7.60 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.9 Hz)

参考例20

1-(ベンゼンスルホニル)-2-n-ヘキシル-5-メタンスルホニルイン
ドール

参考例19の化合物(270mg)、70%メタクロロ過安息酸(353mg)を用いて参考例2と同様な操作を行い目的物(234mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.80–1.00 (3H, m), 1.23–1.50 (6H, m), 1.67–1.83 (2H, m), 3.00 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.08 (3H, s), 6.50 (1H, s), 7.38–7.66 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.1 Hz, 8.9 Hz), 8.05 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.9 Hz)

参考例21

2-n-ヘキシル-5-メタンスルホニルインドール

参考例20の化合物(200mg)と1規定水酸化カリウム水溶液(716μl)を用いて参考例3と同様な操作を行い目的物(132mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.82–1.36 (3H, m), 1.22–1.52 (6H, m), 1.62–1.87 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.07 (3H, s), 6.37 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.4 Hz), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, bs)

実施例35

1-(4-クロロベンゾイル)-2-n-ヘキシル-5-メタンスルホニルインドール

参考例21の化合物(100mg)、4-クロロベンゾイルクロリド(94.0mg)と60%水素化ナトリウム(21.5mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(110mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.77–1.00 (3H, m), 1.13–1.43 (6H, m), 1.52–1.76 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.06 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.06 (1

H, d, $J=8.8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=1.7$ Hz, 8.8 Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=1.7$ Hz)

参考例 2 2

1-(ベンゼンスルホニル)-2-シクロプロピルメチル-5-メチルチオイ ンドール

参考例 10 の化合物 (300 mg)、臭化シクロプロピルメチル (200 mg)、*n*-ブチルリチウム (1.56 M、*n*-ヘキサン溶液、949 μ l)、ヘキサメチル燐酸トリアミド (355 mg) を用いて参考例 13 と同様な操作を行い目的物 (84.8 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.17–0.30 (2H, m), 0.46–0.69 (2H, m), 1.04–1.21 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.87 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 6.56 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 8.9 Hz), 7.28–7.60 (4H, m), 7.71 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.9$ Hz)

参考例 2 3

1-(ベンゼンスルホニル)-2-シクロプロピルメチル-5-メタン スルホニルインドール

参考例 22 の化合物 (110 mg)、70%メタクロロ過安息香酸 (156 mg) を用いて参考例 2 と同様な操作を行い目的物 (84.8 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.18–0.34 (2H, m), 0.60–0.73 (2H, m), 1.05–1.23 (1H, m), 2.92 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 3.08 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.40–7.67 (3H, m), 7.75 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=1.8$ Hz, 8.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.15 (1

H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

参考例 24

2-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルインドール

参考例 23 の化合物 (80 mg) と 1 規定水酸化カリウム水溶液 (308 μ l) を用いて参考例 3 と同様な操作を行い目的物 (36.3 mg) を得た。
NMR (CDCl₃) δ 値: 0.24–0.42 (2H, m), 0.60–0.75 (2H, m), 1.02–1.20 (1H, m), 2.73 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.07 (3H, s), 6.45 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 8.5 Hz), 8.16 (1H, s), 8.43 (1H, bs)

実施例 36

1-(4-クロロベンゾイル)-2-シクロプロピルメチル-5-メタンスルホニルインドール

参考例 24 の化合物 (33.0 mg)、4-クロロベンゾイルクロリド (34.7 mg) と 60% 水素化ナトリウム (7.9 mg) を用いて実施例 1 と同様な操作を行い目的物 (42.2 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 0.13–0.36 (2H, m), 0.50–0.70 (2H, m), 0.94–1.17 (1H, m), 2.76 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.06 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 8.8 Hz), 7.69 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$)

参考例 25

2-アリル-1-(ベンゼンスルホニル)-5-メチルチオイन्दール

参考例 10 の化合物 (300 mg)、臭化アリル (183 mg)、*n*-ブチルリチウム (1.56 M、*n*-ヘキサン溶液、949 μ l)、ヘキサメチル磷酸ト

リアミド (355 mg) を用いて参考例 13 と同様な操作を行い目的物 (217 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 2.49 (3H, s), 3.74 (2H, d, J = 6.5 Hz), 5.09–5.33 (2H, m), 6.02–6.12 (1H, m), 6.34 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J = 1.7 Hz, 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.34–7.61 (3H, m), 7.74 (2H, d, J = 7.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.6 Hz)

参考例 26

2-アリル-1-(ベンゼンスルホニル)-5-メタンスルホニルインドール

参考例 25 の化合物 (100 mg)、70% メタクロロ過安息香酸 (143 mg) を用いて参考例 2 と同様な操作を行い目的物 (106 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 3.08 (3H, s), 3.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.10–5.39 (2H, m), 5.88–6.14 (1H, m), 6.52 (1H, s), 7.35–7.68 (3H, m), 7.70–7.95 (3H, m), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.35 (1H, d, J = 9.0 Hz)

参考例 27

2-アリル-5-メタンスルホニルインドール

参考例 26 の化合物 (90 mg) と 1 規定水酸化カリウム水溶液 (360 μl) を用いて参考例 3 と同様な操作を行い目的物 (46.5 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 3.07 (3H, s), 3.58 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.20–5.37 (2H, m), 5.92–6.12 (1H, m), 6.42 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 8.7 Hz), 8.16 (1H, s), 8.37 (1H, bs)

実施例 37

2-アリル-1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニルインドール

参考例 27 の化合物 (40.0 mg)、4-クロロベンゾイルクロリド (44.6 mg) と 60% 水素化ナトリウム (10.2 mg) を用いて実施例 1 と同様な操作を行い目的物 (38.7 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 3.06 (3H, s), 3.63 (2H, d, J = 6.2 Hz), 5.00–5.20 (2H, m), 5.80–6.01 (1H, m), 6.64 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 8.9 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.5 Hz)

参考例 28

5-エチルチオインドール

35% 水素化カリウム (584 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) 中に氷冷下にて 5-ブロモインドール (1.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を加えた。反応混合物を同温度にて 15 分間攪拌した後、 -78°C に冷却し t-ブチルリチウム (1.46 M, n-ペンタン溶液、6.99 ml) を加えた。同温度にて 15 分間攪拌した後、ジエチルジスルフィド (1.3 ml) を加え、さらに同温度にて 30 分間攪拌した。次に、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液中にあげ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出溶媒として n-ヘキサン-酢酸エチル (10:1) を用いて目的物 (0.42 g) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.27 (3H, t, J = 7.26 Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.26 Hz), 6.51 (1H, s), 7.35–7.20

(3 H, m), 7.74 (1 H, s), 8.13 (1 H, brs), 7.74 (1 H, s)

参考例 29

1-ベンゼンスルホニル-5-エチルチオインドール

参考例 28 の化合物 (0.42 g)、ベンゼンスルホニルクロリド (424 μ l)、60%水素化ナトリウム (133 mg) を用いて参考例 10 と同様な操作を行い目的物 (0.71 g) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.27 (3 H, t, J=7.26 Hz), 2.92 (2 H, q, J=7.26 Hz), 6.60 (1 H, d, J=3.63 Hz), 7.31-7.34 (1 H, m), 7.41-7.56 (5 H, m), 7.85-7.92 (3 H, m)

参考例 30

1-ベンゼンスルホニル-5-エチルチオ-2-n-プロピルインドール

参考例 29 の化合物 (0.61 g)、n-ブチルリチウム (1.60 M、n-ヘキサン溶液、1.44 ml)、ヘキサメチル磷酸トリアミド (669 μ l)、ヨウ化n-プロピル (374 μ l) を用いて参考例 13 と同様な操作を行い目的物 (214 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.02 (3 H, t, J=7.26 Hz), 1.28 (3 H, t, J=7.26 Hz), 1.72-1.81 (2 H, m), 2.88-2.96 (4 H, m), 6.33 (1 H, m), 7.15-7.30 (1 H, m), 7.32-7.41 (3 H, m), 7.45-7.52 (1 H, m), 7.72 (2 H, d, J=7.26 Hz), 8.08 (1 H, d, J=8.57 Hz)

参考例 31

1-ベンゼンスルホニル-5-エタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例30の化合物(214mg)、70%メタクロロ過安息香酸(294mg)を用いて参考例2と同様な操作を行い目的物(190mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 1.04 (3H, t, J=7.26Hz), 1.28 (3H, t, J=7.26Hz), 1.83-1.75 (2H, m), 2.99 (2H, t, J=7.26Hz), 3.14 (2H, q, J=7.26Hz), 6.50 (1H, s), 7.49-7.43 (2H, m), 7.61-7.56 (1H, m), 7.78-7.74 (3H, m), 8.01 (1H, d, J=1.32Hz), 8.35 (1H, d, J=8.91Hz)

参考例32

5-エタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例31の化合物(190mg)、1規定水酸化カリウム水溶液(1.5ml)を用いて参考例3と同様な操作を行い目的物(108mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 1.02 (3H, t, J=7.59Hz), 1.26 (3H, t, J=7.59Hz), 1.82-1.73 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.59Hz), 3.13 (2H, q, J=7.26Hz), 6.37 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.57Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.60Hz, 8.58Hz), 8.10 (1H, s), 8.37 (1H, brs)

実施例38

1-(4-クロロベンゾイル)-5-エタンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例32の化合物(108mg)、4-クロロベンゾイルクロリド(82μl)、60%水素化ナトリウム(21mg)を用いて実施例1と同様な操作を行い目的物(145mg)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.95 (3H, t, J=7.26Hz), 1.27 (3H, t, J=7.26Hz), 1.75-1.60 (2H, m), 2.81

(2H, t, $J=7.26\text{ Hz}$), 3.12 (2H, q, $J=7.58\text{ Hz}$), 6.60 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.91\text{ Hz}$), 7.56–7.43 (3H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.25\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=1.32\text{ Hz}$)

参考例 33

5-*n*-プロピルチオインドール

5-ブロモインドール (2.0 g)、35%水素化カリウム (1.17 g)、*t*-ブチルリチウム (1.46M, *n*-ペンタン溶液、14.0 ml)、ジ(*n*-プロピル)ジスルフィド (3.2 ml) を用いて参考例 28 と同様な操作を行い目的物 (1.78 g) を得た。

NMR (CDCl_3) δ 値: 0.99 (3H, t, $J=7.26\text{ Hz}$), 1.69–1.55 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.26\text{ Hz}$), 6.51 (1H, s), 7.30–7.15 (3H, m), 7.73 (1H, s), 8.10 (1H, brs)

参考例 34

1-ベンゼンスルホニル-5-*n*-プロピルチオインドール

参考例 33 の化合物 (1.78 g)、ベンゼンスルホニルクロリド (1.67 ml)、60%水素化ナトリウム (522 mg) を用いて参考例 10 と同様な操作を行い目的物 (3.08 g) を得た。

NMR (CDCl_3) δ 値: 1.00 (3H, t, $J=7.25\text{ Hz}$), 1.71–1.55 (2H, m), 2.87 (3H, t, $J=7.26\text{ Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=3.63\text{ Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=8.58\text{ Hz}$, 1.65 Hz), 7.57–7.41 (5H, m), 7.92–7.85 (3H, m)

参考例 35

1-ベンゼンスルホニル-5-*n*-プロピルチオ-2-*n*-プロピルインドール

ル

参考例 34 の化合物 (3.08 g)、*n*-ブチルリチウム (1.60 M、*n*-ヘキサン溶液、7.0 ml)、ヘキサメチル燐酸トリアミド (3.2 ml)、ヨウ化*n*-プロピル (1.8 ml) を用いて参考例 13 と同様な操作を行い目的物 (1.24 g) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.04–0.92 (6H, m), 1.65–1.57 (2H, m), 1.81–1.68 (2H, m), 2.96–2.85 (4H, m), 6.32 (1H, s), 7.28–7.24 (1H, m), 7.42–7.35 (3H, m), 7.55–7.44 (1H, m), 7.72 (2H, d, J=7.26 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.58 Hz)

参考例 36

1-ベンゼンスルホニル-5-*n*-プロパンスルホニル-2-*n*-プロピルインドール

参考例 35 の化合物 (300 mg)、70% メタクロロ過安息香酸 (397 mg) を用いて参考例 2 と同様な操作を行い目的物 (306 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.06–0.96 (6H, m), 1.83–1.70 (4H, m), 2.98 (2H, t, J=7.58 Hz), 3.12–3.06 (2H, m), 6.50 (1H, s), 7.46–7.38 (2H, m), 7.60–7.52 (1H, m), 7.77–7.68 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=8.91 Hz)

参考例 37

5-*n*-プロパンスルホニル-2-*n*-プロピルインドール

参考例 36 の化合物 (306 mg)、1 規定水酸化カリウム水溶液 (3.0 ml) を用いて参考例 3 と同様な操作を行い目的物 (110 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.02–0.92 (6H, m), 1.80–1.70 (4H, m), 2.77 (2H, t, J=7.33 Hz), 3.13–3.0

4 (2 H, m), 6. 37 (1 H, s), 7. 40 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 7. 61 (1 H, dd, $J=1.71$ Hz, 8.54 Hz), 8. 10 (1 H, d, $J=0.98$ Hz), 8. 31 (1 H, br s)

実施例 39

1-(4-クロロベンゾイル)-5-n-プロパンスルホニル-2-n-プロピルインドール

参考例 37 の化合物 (110 mg)、4-クロロベンゾイルクロリド (80 μ l)、60%水素化ナトリウム (20 mg) を用いて実施例 1 と同様な操作を行い目的物 (117 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1. 02-0. 92 (6 H, m), 1. 76-1. 62 (4 H, m), 2. 81 (2 H, t, $J=7.57$ Hz), 6. 61 (1 H, s), 3. 15-3. 03 (2 H, m), 7. 06 (1 H, d, $J=8.54$ Hz), 7. 57-7. 45 (3 H, m), 7. 76-7. 66 (3 H, m), 8. 09 (1 H, d, $J=1.46$ Hz)

参考例 38

1-(1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-イル)-1-シクロヘキサノール

ジイソプロピルアミン (132 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (0. 75 ml) に 0℃ にて、n-ブチルリチウム (1. 56 M, ヘキサン溶液, 761 μ l) を滴下し、この調整された溶液に同温で 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール (300 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1. 25 ml) を滴下し反応液を 30 分攪拌した。さらに、反応液を -78℃ に冷却し、シクロヘキサノン (117 mg) を加え、攪拌しながら温度を徐々に室温まであげ、さらに 3 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンから再結晶し、無色針状の目的物 (268 mg,

68%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 1.1–1.4 (1H, m), 1.5–1.8 (5H, m), 1.8–2.0 (3H, m), 2.3–2.6 (1H, m), 2.45 (3H, s), 4.66 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=2.1 Hz, 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.3–7.6 (3H, m), 7.80 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz)

EI-MS m/z: 401 (M⁺)

参考例 39

1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-2-(シクロヘキセン-1-イル)-インドール

参考例38の化合物(1.6g)とトルエンスルホン酸(69mg)のトルエン溶液(40ml)を1時間還流し、飽和塩化アンモニウム水溶液にわけトルエン層を分離した。トルエン層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)を用い分離し、無色油状の目的物(1.4g, 92%)を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 1.6–1.9 (4H, m), 2.1–2.6 (4H, m), 2.47 (3H, s), 5.72 (1H, m), 6.27 (1H, s), 7.1–7.5 (5H, m), 7.60 (2H, d, J=7.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.9 Hz)

参考例 40

1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-2-(シクロヘキセン-1-イル)-インドール

参考例39の化合物(180mg)のクロロホルム溶液(4.7ml)に0℃にて、メタクロロ過安息香酸(232mg)を加え同温にて30分攪拌した。次

いで、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）を用い分離し、白色粉末の目的物（174mg, 90%）を得た。

NMR (CDCl₃) δ値：1.6–1.9 (4H, m), 2.21 (2H, m), 2.39 (2H, m), 3.07 (3H, s), 5.71 (1H, m), 6.46 (1H, s), 7.37 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.52 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.2 Hz, 8.9 Hz), 8.02 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.91 (1H, d, J=8.9 Hz)

参考例 41

5-メタンスルホニル-2-(シクロヘキセン-1-イル)-インドール

参考例 40 の化合物 (150mg) のメタノール溶液 (3.6ml) に1規定水酸化カリウム水溶液 (722μl) を加え4時間還流した。次いで、反応液を濃縮し水にあげ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）を用い分離し、白色粉末の目的物 (75mg, 76%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値：1.6–1.9 (4H, m), 2.17 (2H, m), 2.46 (2H, m), 3.07 (3H, s), 6.23 (1H, bs), 6.54 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.50 (1H, bs)

実施例 40

1-(4-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-(シクロヘキ

セン-1-イル)-インドール

参考例 4 1 の化合物 (50 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (1.8 ml) に 0℃ にて、水素化ナトリウム (11 mg) を加え同温で 15 分攪拌し、さらに、4-フルオロベンゾイルクロリド (43 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、トルエンで抽出した。トルエン層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50 : 1、次にヘキサン：酢酸エチル=1 : 1) を用い分離し、白色粉末の目的物 (21 g, 30%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.2-1.5 (4H, m), 1.90 (2H, m), 2.11 (2H, m), 3.09 (3H, s), 5.76 (1H, m), 6.64 (1H, s), 7.12 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.59 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=1.8 Hz, 8.64 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=1.8 Hz)

参考例 4 2

1-ベンゼンスルホニル-2-トリブチルスタニル-5-メチルチオインドール

1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール (1.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) に -78℃ にて、n-ブチルリチウム (1.6 M, ヘキサン溶液, 2.5 ml) を滴下し、15 分後にヘキサメチルリン酸トリアミド (1.2 g) を加え、さらに 15 分後にトリブチルチンクロリド (1.34 g) を加え、反応液を同温で 90 分攪拌した。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10 : 1) で分離し、無色油状の目的物 (1.46 g, 75%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 0.89 (9H, t, J=7.2 Hz), 1.0–1.7 (18H, m), 2.48 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.3–7.6 (3H, m), 7.62 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz)

参考例 4 3

1-ベンゼンスルホニル-2-フェニル-5-メチルチオインドール

参考例 4 2 の化合物 (120 mg), ヨウ化ベンゼン (700 mg) とジクロロパラジウムビストリフェニルホスフィン (133 mg) のエタノール懸濁液 (12 ml) を 3 日間還流した。反応液をセライトを用い濾過し、得られた濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で分離し、無色油状の目的物 (99 g, 50%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 2.51 (3H, s), 6.48 (1H, s), 7.2–7.6 (12H, m), 8.22 (1H, d, J=8.6 Hz)

参考例 4 4

1-ベンゼンスルホニル-2-フェニル-5-メタンスルホニルインドール

参考例 4 3 の化合物 (90 mg) を用い、実施例 3 と同様の方法で無色アモルファスの目的物 (85 mg, 87%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 3.10 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.2–7.6 (10H, m), 7.91 (1H, dd, J=1.6 Hz, 7.3 Hz), 8.11 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.52 (1H, d, J=7.3 Hz)

参考例 4 5

2-フェニル-5-メタンスルホニルインドール

参考例 4 4 の化合物 (80 mg) を用い、実施例 4 と同様の方法で白色粉末の目的物 (49 mg, 99%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 3.10 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.

3-7.6 (4H, m), 7.6-7.8 (3H, m), 8.26 (1H, s), 8.75 (1H, bs)

実施例 41

1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-フェニルインドール

参考例 45 の化合物 (40 mg) と 4-クロロベンゾイルクロリド (39 mg) を用い、実施例 5 と同様の方法で無色アモルファスの目的物 (24 mg, 40%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 3.12 (3H, s), 6.89 (1H, s), 7.1-7.4 (7H, m), 7.51 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, dd, J=1.5 Hz, 8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=1.5 Hz)

参考例 46

2-(1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-イル) イソプロパノール

アセトン (767 mg) を用い、実施例 1 と同様の方法で白色粉末の目的物 (2.4 g, 50%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.84 (6H, s), 2.46 (3H, s), 4.94 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.2-7.6 (4H, m), 7.82 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz)

EI-MS m/z: 361 (M⁺)

参考例 47

1-ベンゼンスルホニル-2-イソプロペニル-5-メチルチオインドール

参考例 41 の化合物 (858 mg) を用い、実施例 2 と同様の方法で白色粉末の目的物 (977 mg, 69%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 2.24 (3H, s), 2.48 (3H, s), 5.14 (1H, s), 5.29 (1H, s), 6.37 (1H, s), 7.2-7.5 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6 Hz)

参考例 48

1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-2-イソプロペニルインドール

参考例 47 の化合物 (825 mg) を用い、参考例 40 と同様の方法で無色油状の目的物 (428 mg, 49%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 2.25 (3H, s), 3.07 (3H, s), 5.15 (1H, s), 5.37 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.3-7.6 (3H, m), 7.70 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.85 (1H, dd, J=1.5 Hz, 8.6 Hz), 8.03 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz)

参考例 49

2-イソプロペニル-5-メタンスルホニルインドール

参考例 48 の化合物 (400 mg) を用い、参考例 41 と同様の方法で白色粉末の目的物 (249 mg, 99%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ値: 2.21 (3H, s), 3.08 (3H, s), 5.19 (1H, s), 5.40 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.20 (1H, s), 8.61 (1H, bs)

実施例 42

1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-イソプロペニルインドール

参考例 49 の化合物 (230 mg) を用い、実施例 5 と同様の方法で無色アモ

ルファスの目的物 (173mg, 47%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ 値: 1.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 5.04 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (2H, m), 8.23 (1H, s)

試験例 1

COX-2 発現細胞の作製

ヒト COX-2 の cDNA は LPS 刺激 ヒト 単球 cDNA ライブラリー (CLONETECH 社) より、ブランク・ハイブリダイゼーション (plaque hybridization) によりクローニングし、pCOS-1 に組み込んで pCOS-hCOX-2 を作製した。pCOS-hCOX-2 を CHO 細胞にエレクトロポレーション法でトランスフェクトし、COX-2 発現クローン 2A12 を得た。

試験例 2

COX-2 活性測定法

COX-2 発現クローン 2A12 を 96 穴プレートに 3000/well でまき、48 時間培養後、well を Hanks 液で洗浄し、Hanks 液に溶解した各濃度の化合物を加え、37℃で30分間培養した。アラキドン酸溶液を終濃度 10 μ M となるように加え、さらに30分間培養し、培養上清中の PGE₂ 量を PGE₂ EIA キット (CAYMAN 社) で測定した。COX-2 活性 (%) は、Hanks 液を加えた well で産生された PGE₂ 量を 100% とし、各 well の PGE₂ 量を測定し、各化合物の IC₅₀ 値を算出した。

結果を表 4 に示した。

表 4

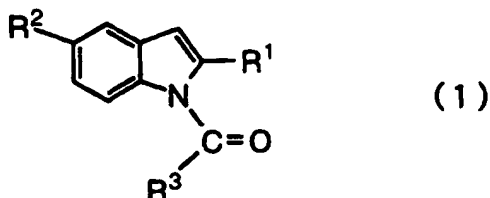
化合物番号	IC ₅₀ 値 (M)
実施例 2	4.0 X 10 ⁻⁷
実施例 3	6.0 X 10 ⁻⁷
実施例 4	4.0 X 10 ⁻⁷

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、COX-2 阻害作用等を有し、抗炎症薬等の医薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1)



式中、 R^1 は、水素原子、炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数4～6のシクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキル部分が炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基であるアルキルカルボニル基、アルケニル部分が炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基であるアルケニルカルボニル基、アルキニル部分が炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基であるアルキニルカルボニル基、または、 $-(CH_2)_m-R^4$ を表わす、

ここで、 m は0～3の整数を表わし、 R^4 は炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基で置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基を表わす、

R^2 は $-SO_2-R^5$ を表わす、ここで R^5 は炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表わす、

R^3 は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、または置換基を有していてもよい単環式ヘテロ環基を表わす、

で示される化合物またはその水和物。

2. 一般式 (1) において、 R^2 がメタンスルホニル基又はエタンスルホニル基で

ある請求の範囲第1項記載の化合物またはその水和物。

3. 一般式(1)において、 R^1 が、水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基またはアルキニル基、炭素数4～6のシクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルキル部分が炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基であるアルキルカルボニル基、アルケニル部分が炭素数2～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基であるアルケニルカルボニル基、アルキニル部分が炭素数2～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基であるアルキニルカルボニル基、または、 $-(CH_2)_m-R^4$ 、ここで、 m 、 R^4 は前記と同じ意味を表わす、であり、 R^2 がメタンスルホニル基またはエタンスルホニル基であり、 R^3 が置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、または置換基を有していてもよい単環式ヘテロ環基である請求の範囲第1項記載の化合物またはその水和物。

4. 2-エチル-1-(4-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニルインドール、

1-(4-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(4-ブロモベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

5-メタンスルホニル-1-(4-メチルベンゾイル)-2-n-プロピルインドール、

5-メタンスルホニル-2-n-プロピル-1-(4-トリフルオロメチルベン

ゾイル) - インドール、

1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - メチルインドール、

5 - メタンスルホニル - 1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2 - n - プロピルインドール、

1 - (4 - ヨードベンゾイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

1 - (2, 4 - ジクロロベンゾイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

1 - (5 - ブロモ - 2 - フロイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

5 - メタンスルホニル - 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - n - プロピルインドール、

1 - (6 - クロロニコチノイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

1 - (4 - エチルベンゾイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

1 - (5 - ブロモ - 2 - クロロベンゾイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

5 - メタンスルホニル - 1 - (4 - メチルチオベンゾイル) - 2 - n - プロピルインドール、

1 - (2, 4, 6 - トリクロロベンゾイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

1 - ベンゾイル - 5 - メタンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

1 - (4 - イソプロピルベンゾイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

1-シクロヘキシルカルボニル-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(5-クロロ-2-テノイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(4-n-プロピルベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(3,5-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(3,4-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(3,5-ジブロモベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(2,3,5-トリクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(2,4,6-トリメチルベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(2,6-ジクロロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(4-メトキシ-3-フルオロベンゾイル)-5-メタンスルホニル-2-n-プロピルインドール、

1-(4-ブロモベンゾイル)-5-メタンスルホニルインドール、

2-n-ブチル-1-(4-クロロベンゾイル)-5-メタンスルホニルインド

ール、

1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - n - ベンチルインドール、

1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - n - ヘキシル - 5 - メタンスルホニルインドール、

1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - シクロプロピルメチル - 5 - メタンスルホニルインドール、

2 - アリル - 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メタンスルホニルインドール、

1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - エタンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - n - プロパンスルホニル - 2 - n - プロピルインドール、

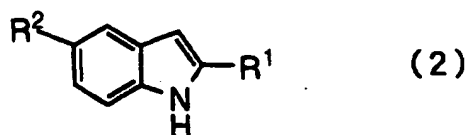
1 - (4 - フルオロベンゾイル - 5 - メタンスルホニル - 2 - (シクロヘキセン - 1 - イル) - インドール、

1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - フェニルインドールおよび

1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メタンスルホニル - 2 - イソプロベニルインドール

からなる化合物群から選択される請求の範囲第 1 項記載の化合物またはその水和物。

5. 一般式 (2)



式中、R¹ および R² は、それぞれ、請求の範囲第 1 項で定義したと同じ意味

を表わす，
で示される化合物と、一般式 (3)



式中、 R^3 は、請求の範囲第 1 項で定義したと同じ意味を表わす，
で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させることを特徴とする、
請求の範囲第 1 項記載の化合物を製造する方法。

6. 請求の範囲第 1 項～第 4 項のいずれか 1 項に記載の化合物および添加成分を含有する医薬組成物。

7. 請求の範囲第 1 項～第 4 項のいずれか 1 項に記載の化合物を含有するシクロオキシゲナーゼ阻害剤。

8. 請求の範囲第 1 項～第 4 項のいずれか 1 項に記載の化合物を含有する抗炎症剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00366

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D209/08, 12, 401/06, 405/06, 409/06, A61K31/40, 44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D209/08, 12, 401/06, 405/06, 409/06, A61K31/40, 44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 7-2770, A (Adir et Co.), January 6, 1995 (06. 01. 95), Full descriptions & AU, 9461974, A & EP, 624575, A1 & FR, 2705095, A & CA, 2123267, A & ZA, 9403255, A & NZ, 260505, A	1 - 8
A	JP, 7-215966, A (Merck Frost Canada Inc.), August 8, 1995 (08. 08. 95), Full descriptions & EP, 535925, A1 & CA, 2079376, A	1 - 8
A	JP, 7-224063, A (Merck Frost Canada Inc.), August 22, 1995 (22. 08. 95), Full descriptions & EP, 535926, A1 & CA, 2079375, A	1 - 8
A	JP, 60-209564, A (Pfizer Inc.), October 22, 1985 (22. 10. 85), Full descriptions & EP, 156603, A & AU, 85400059, A & NO, 8501054, A	1 - 8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 25, 1997 (25. 04. 97)

Date of mailing of the international search report

May 7, 1997 (07. 05. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00366

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>& DK, 8501213, A & US, 4556672, A & FI, 8501069, A & PT, 80117, A & DD, 232039, A & ES, 8603408, A & CS, 8501920, A & ZA, 8501991, A & RO, 90952, A & CN, 8501028, A & IL, 74631, A & IL, 85130, A & CA, 1251441, A & SU, 1445556, A & FI, 8904540, A & JP, 4-235165, A</p>	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁰ C 07 D 209/08, 12, 401/06, 405/06, 409/06,
A 61 K 31/40, 44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁰ C 07 D 209/08, 12, 401/06, 405/06, 409/06,
A 61 K 31/40, 44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 箇所の範囲の番号
A	J P, 7-2770, A (アディール エ コンパニー), 6. 1月. 1995 (06. 01. 95), 全文&AU, 9461974, A&EP, 624575, A1&FR, 2705095, A&CA, 2123267, A&ZA, 9403255, A&NZ, 260505, A	1-8
A	J P, 7-215966, A (メルク フロスト カナダ インコーポレーテッド), 8. 8月. 1995 (08. 08. 95), 全文&EP, 535925, A1&CA, 2079376, A	1-8
A	J P, 7-224063, A (メルク フロスト カナダ インコーポレーテッド), 22. 8月. 1995 (22. 08. 95), 全文&EP, 535926, A1&CA, 2079375, A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 04. 97

国際調査報告の発送日

07.05.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (総限のある職員)

富永 保

4 C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 60-209564, A (ファイザー インコーポレイテッド), 22. 10 月. 1985 (22. 10. 85), 全文&EP, 156603, A&AU, 854 00059, A&NO, 8501054, A&DK, 8501213, A&US, 4 556672, A&FI, 8501069, A&PT, 80117, A&DD, 23 2039, A&ES, 8603408, A&CS, 8501920, A&ZA, 85 01991, A&RO, 90952, A&CN, 8501028, A&IL, 746 31, A&IL, 85130, A&CA, 1251441, A&SU, 144555 6, A&FI, 8904540, A&JP, 4-235165, A	1-8